

氏 名	仲川 将志
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第5439号
学位授与年月日	平成21年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位論文名	A Decline in Platelet Activation and Inflammatory Cell Infiltration is Associated with the Phenotypic Redifferentiation of Neointimal Smooth Muscle Cells after Bare-metal Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome (急性冠症候群のペーメタルステント後新生内膜形成では血小板活性および炎症細胞浸潤の低下が平滑筋細胞再分化と関連する)
論文審査委員	主 査 教 授 上田 真喜子 副 査 教 授 葭山 稔 副 査 教 授 末廣 茂文

論文内容の要旨

【目的】これまでの研究から、バルーン傷害後の冠動脈部位には、血小板凝集と炎症細胞反応がみられ、これらがその後の新生内膜形成に重要な役割を担うと考えられている。さらに、新生内膜の形成過程では、平滑筋細胞（SMC）の脱分化・再分化現象が知られているが、急性冠症候群（ACS）例のステント留置部位における、新生内膜 SMC の再分化プロセスについては未だ不明である。今回我々は、ACS 症例に対するペーメタルステント（BMS）留置後の新生内膜形成過程における、活性化血小板の凝集、炎症細胞浸潤、SMC の分化度、血小板由来増殖因子（PDGF）の発現、および内皮細胞再生の相互の関連性について解析した。

【方法】ACS 剖検例の BMS 留置後冠動脈の 16 部位から、凍結切片を作製し、SMC（1A4、HHF-35、CGA-7）、マクロファージ、好中球、内皮細胞、活性化血小板（GP II b/IIIa、P-selectin）、PDGF-B、および PDGF-β 受容体に対する各抗体を用いて、免疫組織化学的に検索した。また、morphometry を用いた量的解析も行った。

【結果】BMS 後 12 日までの例では、ステント周囲に P-selectin 陽性の活性化血小板の凝集と好中球浸潤がみられた。BMS 後 24 日～55 日例の新生内膜では、活性化血小板血栓が部分的に存在し、好中球やマクロファージの浸潤も認められた。この時期の新生内膜 SMC は、1A4 は陽性であったが、CGA-7 は陰性であり、PDGF-B および PDGF-β 受容体はマクロファージや脱分化型 SMC に発現していた。BMS 後 3 ヶ月以降例の新生内膜では、活性化血小板の局在や好中球浸潤は認められず、CGA-7 陽性の高分化型 SMC の数が増加していた。新生内膜内の P-selectin 陽性率は、好中球数（ $R=0.86$ 、 $P<0.0005$ ）およびマクロファージ陽性率（ $R=0.66$ 、 $P<0.05$ ）と正相関を示し、反対に、分化型 SMC の陽性率とは負の相関を示した（HHF-35： $R=-0.90$ 、 $P<0.0001$ ；CGA-7： $R=-0.82$ 、 $P<0.005$ ）。

【結論】ACS 症例における BMS 留置後の新生内膜形成過程では、活性化血小板と炎症細胞浸潤の減少が、SMC の再分化と関与することが示唆される。

論文審査の結果の要旨

これまでの研究から、バルーン傷害後の冠動脈部位には、血小板凝集と炎症細胞反応がみられ、これらがその後の新生内膜形成に重要な役割を担うと考えられている。さらに、新生内膜の形成過程では、平滑筋細胞（SMC）の脱分化・再分化現象が知られているが、急性冠症候群（ACS）例のステント留置部位における、新生内膜 SMC の再分化プロセスについては未だ不明である。本研究は、ACS 症例に対するペーメタルステント（BMS）留置後の新生内膜形成過程における、活性化血小板の凝集、炎症細胞浸潤、SMC の分化度、血小板由来増殖因子（PDGF）の発現、および内皮細胞再生の相互の関連性について解析したものである。

ACS 剖検例の BMS 留置後冠動脈の 16 部位から、凍結切片を作製し、SMC（1A4、HHF-35、CGA-7）、マクロファージ、好中球、内皮細胞、活性化血小板（GP II b/IIIa、P-selectin）、PDGF-B、および PDGF-β

受容体に対する各抗体を用いて、免疫組織化学的に検索した。また、morphometry を用いた量的解析も行った。

BMS 後 12 日までの例では、ステント周囲に P-selectin 陽性の活性化血小板の凝集と好中球浸潤がみられた。BMS 後 24 日～55 日例の新生内膜では、活性化血小板血栓が部分的に存在し、好中球やマクロファージの浸潤も認められた。この時期の新生内膜 SMC は、1A4 は陽性であったが、CGA-7 は陰性であり、PDGF-B および PDGF- β 受容体はマクロファージや脱分化型 SMC に発現していた。BMS 後 3 ヶ月以降例の新生内膜では、活性化血小板の局在や好中球浸潤は認められず、CGA-7 陽性の高分化型 SMC の数が増加していた。新生内膜内の P-selectin 陽性率は、好中球数 ($R=0.86$, $P<0.0005$) およびマクロファージ陽性率 ($R=0.66$, $P<0.05$) と正相関を示し、反対に、分化型 SMC の陽性率とは負の相関を示した (HHF-35 : $R=-0.90$, $P<0.0001$; CGA-7 : $R=-0.82$, $P<0.005$)。

以上より、ACS 症例における BMS 留置後の新生内膜形成過程では、活性化血小板と炎症細胞浸潤の減少が、SMC の再分化と関与することが示唆された。

本研究は、ACS 症例における BMS 留置後新生内膜形成過程における、血小板血栓と炎症細胞浸潤、平滑筋細胞の分化度の関連性をはじめて明らかにした研究であり、よって著者は、博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。